

HEMATOLOJİK MALİGNENSİLERDE İNTERFERONLAR

Can BOĞA *, Yalçın KEPEKÇİ*

Anahtar Kelimeler: Interferon, hematolojik malignensi, Hairy-cell lökemi, multiple myeloma, myelositik lökemi, lenfoma

Key Words : Interferon, haematologic malignancy, hairy cell leukemia, multiple myeloma, myelogenous leukemia, lymphoma

ÖZET

Son yıllarda, interferonlar üzerinde yoğun araştırmalar yapılmış ve klinik kullanımda önemleri artmıştır. İnterferonların çok geniş klinik kullanım alanları olduğundan öncelikle hematolojik malignensilerde hem fizyolojik hem de klinik etkinlikleri en son literatürlere göre gözden geçirilerek tartışıldı.

SUMMARY

Interferons in Haematologic Malignancies

Interferons are new therapeutic agents which are widely used in some medical fields. In this review the therapeutic effects of interferons were discussed on haematologic malignancies such as hairy-cell leukemia, multiple myeloma, non Hodgkin lymphoma, chronic myelogenous leukemia according to literature obtained from last ten years.

GİRİŞ

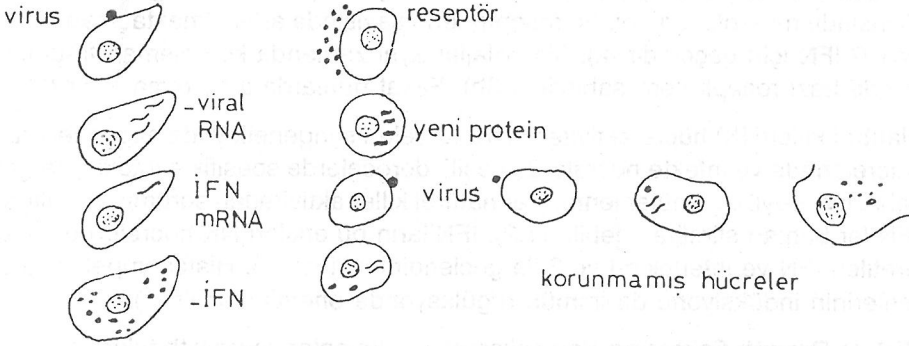
Viral interferon fenomeni, 1930 larda, bir virüsle enfekte olmuş hayvanların, bir sonraki virüs infeksiyonuna karşı koruyucu etkilerin ortaya konulmasıyla farkedildi. 1957'lerde Alick Isaack ve Lindenmann, Londra'daki Mill Hill Ulusal Medikal Araştırma enstitüsünde virüsün hücreye girmesiyle, hücrelerde natürel bir proteinin üretildiğini haber verdiler ve bu hayvanların aynı zamanda iki virüsle enfekte olmadıklarını gördüler. Bu natürel maddeler interferonlar (IFN) olarak adlandırıldılar. İnterferonların bu protektif etkileri virüs spesifik değildir ve aynı zamanda anti-kor olmadıkları için virüslerle etkileşmezler (1).

Araştırmalar interferonların geniş bir protein ailesi olduğunu ve özel varyasyonlar gösterdiği ortaya koydu. İnsanlarda IFN üretimi için farklı genler ihtiva eden insan hücreleri:

* Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı. Yard. Doç. Dr.

1. Lökositler (alfa)..... Beyaz küreler
2. Fibroblast (beta)..... Bağ dokusu hücreleri
3. İmmünosit (gamma)..... T lenfositleridir.

α İFN'lerin farklı tipleri, β ca γ İFN'lerin bir tipi izole ve pürifiye edilmiştir. Rekombinant DNA teknolojisinin gelişiminden sonra spesifik İFN genleri insan hücrelerinden izole edilmiştir (2). Öncelikli hedeflerden biri İFN'ler için spesifik genetik blue print'leri saptamak olmalıdır. Bu blue print'ler, DNA daki bilgileri içeren mRNA'lar ile hücre içerisinde spesifik İFN için gerekli protein sentezini gerçekleştirir. Bu şekilde, insan geninin bakteriye transferiyle bakteri kodlanır ve rekombinant DNA teknolojisi ile İFN lerin üretimi mümkün olabilir (3).



Şema: Interferonların sentezi ve antiviral aktiviteleri

Şemada, infekte hücre içinde virusun çift sarmal RNA sı görülüyor. Bu, İFN messenger RNA'sının sentezini sağlar ve daha sonra interferona tercüme edilir. Sekrete edilen İFN'ler spesifik reseptör moleküllerine bağlanır. İFN bağlanınca hücre aktivitesinde bir dizi değişiklikler olur ve bunlardan biri öyle bir proteinin sentezini sağlar ki bu da hücreyi virusla infeksiyona dirençli hale getirir (4).

İNTERFERONLARIN ANTİTÜMORAL ETKİLERİ

İnterferonlar üç majör mekanizma ile kanser gelişimini regüle edebilirler.

Virus Olgunlaşmasının İnhibisyonu: İFN'lerin bilinen antiviral etkisinin tümör inhibisyonunda önemli olması gerekir (1). Virus ilişkili bazı tümörlerde, mesela human papillomatosis, human T-cell lökemia ve herpes virus infeksiyonlarında durum böyledir.

İmmün Regülasyonda İFN'ların Rolü: İnterferonların immün sistem üzerine olan

uyarıcı etkileri anti kanser aktivitede önemli rol oynayabilmektedir. Bunlar şu kademelerde gerçekleşir:

Humoral İmmünite: İFN'lar canlılara uygulandığında önce B hücrelerini direk etkiler ve antikor (Ak) oluşturan B hücrelerinin sayısını ve Ig üretimini azaltırlar. Düşük dozda verildiğinde immünglobülin (Ig) üretimi artabilir (2).

Makrofaj Fonksiyonu: Makrofajlar, fagositik fonksiyonları yanında antijen (Aj) tanıma ve aktif ara düzenleyiciler üretme yeteneklerine sahiptirler. Prostoglandin, lenfokin ve bazı kompleman faktörleri gibi. Non spesifik fagositoz İFN ile artmaktadır. Orta dozda İFN E.Coli ingeste eden hücre sayısında artış oluşturmuştur (5) ve bu etkiler, doza bağlıdır.

Ig kaplanmış (obsonize olmuş) partiküllerin spesifik fagositozu, muhtemelen makrofajlardaki Ak ların Fc parçası için ayarlanmış reseptörleri ile sağlanabilir. İFN tedavisinde makrofajların bu Fc reseptörlerin sayısında artış olmaktadır ve bu daha çok α İFN için geçerlidir (2). Makrofajlar aynı zamanda kompleman fragmanları içinde bazı reseptörlere sahiptir (C3b). Fakat bunlarda artış olmamıştır (2).

Natürel killer(NK) hücre aktivitesi: NK hücreleri syngeneik yada allogeneik tümör hücrelerinde ve infekte hücrelerde çeşitli derecelerde spesifik sitotoksitate gösterebilirler. Büyük granüler lenfositler natürel killer aktiviteden sorumlu olabilirler ve İFN'ler bunları stimüle edebilir (1,2). İFN'ların bu etkileri NK hücrelerde endojen üretilen İFN ve interlökin-1 ve 2 ile güçlendirilebilirler (2). Histokompetibilite antijenlerinin indüksiyonu da immün regülasyonda önemli olabilir (2).

İFN ve Growth Faktörler: Son çalışmalar onkojenler ve growth faktörlerin hücre proliferasyonu üzerindeki etkileri üzerine yoğunluk kazanmıştır. İnterferonlar çeşitli growth faktörlerin mitojenik etkilerini inhibe ederler. PDGF (platelet derived growth faktör) ve EGF (epidermal growth faktör), TNF (tumor nekrosis faktör), normalde insan diploid hücrelerinde mitotik etkiler ortaya çıkarırlar ve aynı zamanda virus gelişimini inhibe ederler (6,7). Çalışmalar TNF tarafından indüklenen β İFN, negatif feedback mekanizması ile hücre gelişimini regüle ettiklerini ileri sürmektedir (2). ilave olarak α ve β İFN' oluşumunun stimüle etmektedir (8). Bu sonuçlar göstermektedir ki bazı growth faktörler İFN uyarıcılarıdır.

İFN ve Onkojenler: Onkojenler neoplastik transformasyon ile ilgili genlerdir. Bu genler encode ettikleri proteinler tarafından growth'un stimülasyonundan sorumlu olmaktadır. Bu stimülasyon üç genel yolla olabilir.

— Growth faktörler gibi davranıp onları taklit edebilirler.

— Growth faktörlerin reseptörlerini etkileyebilirler.

— İntrasellüler faktörleri, örneğin β -aktin ornitin dekarboxilaz (ODC) gibi yapı taşları ile ilgili elemanları artırır. İFN ler, PDGF nin bu etkilerini antagonize eder. C-myc, C-fos, B-aktin ve ODC yi engeller.

— En az iki onkojen, growth faktör reseptör aktiviteleri ile ilişkilidir. C-fms, mononükleer fagositik growth reseptörleri ile ilişkilidir ve İFN'ler ile uzun süreli tedaviler EGF reseptörlerinin sayılarını ve affinitelerini de azaltmaktadır. İntrasellüler growth

faktörler iki gruba ayrılabilirler. Sitoplazmik faktörler ras ve src, nükleer faktörler myc ve fos (2,7,8,9,32).

İFN'ların en önemli hücrenel etkileri in vitro olarak hücre siklusunda G0-G1 fazından S fazına geçişi yavaşlatması olarak kabul edilebilir. Bu bulgu İFN'lerin hafif sitotoksik etkisinden sorumludur (10).

HAYVAN TECRÜBELERİ

Antikanser ilaçlarla İFN kombinasyonlarının hayvan modelleri ile yapılan ön çalışmalarında, farelerde cyclophosphamide-mtx ile İFN kombinasyonunun lökemilerde etkin olduğu gözlenmiş, aynı zamanda cisplatin ve vinblastin ile İFN kombinasyonunun etkili olarak yaşam süresini artırdığı gözlenmiştir (10). İFN- α cyclophosphamide, doxorubicin ve cisplatin'in antitümör aktivitesi artırdığı yazılmıştır (10,11,12). İn vivo hayvan deneylerinde ise lökemi ve T-hücreli lenfoma hücreleri üzerine İFN'nin bleomycin, nitrogen-mustard, F-Fluorauracil ile dexorobicin ile birlikte sinerjik etkisi olduğu bulunmuştur (10,11,13).

KLİNİK KULLANIMLARINDAN ALINAN SONUÇLAR

Hairy cell lökemide:

1958 de Hairy Cell lökemi (HCL) daha iyi anlaşılan bir antite haline gelmiştir. Tipik olarak hastalık orta yaşlı erkeklerde pansitopeni, splenomegali, kemik iliği ve kanda karakteristik lökemia hücrelerinin varlığı ile karakterizedir (14,15). Bu hücreler tartarat rezistan izoenzim 5 asit fosfataz ile kuvvetle boyanırlar. Deliller hastalığın majör olarak B-Lenfosit kaynaklı olduğunu göstermiştir, ancak T-hücre varyasyonları da ortaya konmuştur. Bunlar da (HTLV-II) retrovirüs ile ilişkilidir (16,17). HCL de splenektomi % 50-75 vakada mevcut sitopeniyi düzeltmekte ve hematolojik iyileşme olmaktadır (15,18). Araştırmalar dalak büyüklüğü ile alınan cevap arasında açık bir ilişki ortaya koymamıştır (19). Konu ile ilgili derlemelerde splenektomiye cevap verenler ile vermeyenler kıyaslandığında yaşam süresi açısından önemli bir fark bulunmamıştır. (19,20). Kortikosteroidlerin yeri çok sınırlıdır. Hem kortikosteroidler, hemde kemoterapi infeksiyon için riskli sayılmaktadır. (18,21). HCL'de farklı kemoterapi rejimleri dönenmektedir. Vinblastin ve bleomisin, rubidazon cytarabine ve siklofosamid hastalıkta kullanılmıştır (15,18,21,22,23). Genelde bu çalışmalar kontrollü değildir ve az sayıda vaka vardır. Tedavi edilenlerde infeksiyon için belirgin bir risk oluşturmuşlardır (18).

Quesada ve ark (15,16) ilk olarak lökosit α -İFN'leri, 3×10^9 U.im dozunda bir gün verildiğinde, 16 hastadan 3'ünde komplet remisyon (kemik iliğinde % 50 den fazla hairy hücrelerinin azalması) oluştuğunu ve diğerlerinde cevap alınmadığını haber verdiler. İleriki çalışmalarda rekombinan α -İFN ile HCL de cevap oranının arttığı ortaya konuldu. Kaliforniya üniversitesinde rİFN α 2b, 2×10^6 u/m⁺² dozda rİFN₀, im olarak uygulandığında, 17 hastanın 7'sinin komplet, 8'inin parsiyel cevap verdiğini, 1986 da Flandrin ve arkadaşları 30 hastanın 9'unda kompleks,

17 sinde parsiyel remisyon olduğunu haber verdiler (14,21,23).

	<u>riNF-α</u>	<u>İFN-α-2a</u>
	24 ay	12 ay
Sürekli remisyon	6 hasta	3 hasta
Relaps	15 hasta	18 hasta

İnterferonlerin HCL de kullanımlarından çıkan sonuç şu olmuştur. İFN- α yetmezliği HCL petogenizinde önemli rol oynayabilir. Relaps İFN yetmezliği ile ilişkilidir ve uzun süreli remisyon İFN'nin devamlı üretimine balıdır (14,23). Halbuki İFN- α prodüksiyonu HCL de normal bulunmuştur (18,21). Endojen İFN üretimi splenektomiden sonra ve spontan remisyonunda normal, parsiyel cevap verenlerde zayıf bulunmuştur (20). Geniş kapsamlı çalışmalar deoxyformycin (pentostatin), ADA inhibitörü, splenektomiye rezistan HCL de kullanılabileceğini gösterdi (18,20).

Hem İFN, hem de DCF (2'-deoxycoformycin)'in hairy cell lökemi de etkin olduğu bilindiğinden kombinasyon tedavisinin etkinliği araştırılmıştır. İlaçlar tam doz fakat her ay diğerine değiştirilmek üzere verildiğinde 13 hastanın hepsi tedavi ile iyileşmiş, 12 hastada yapılan kemik iliği biopsisi ile hairy cell hücre popülasyonunun %5 in altına düştüğü yazılmıştır (10). Son çalışmalarda İFN- α .2b ile İFN tedavisi denenmiş, haftada 3 kez 2×10^6 U/m² dozunun hairy cell lökemi tedavisi için yetmeyeceği bildirilmiştir (10,26,41).

Tedavi edilmemiş 21 hastada riNF- α .2c'nin 2×10^5 U/m²/gün dozunda 3 ay süre ile verildiğinde ve sonrada haftada 2-3 kez 8 aya tamamlandığında cevap alındığı yazılmıştır (26). 21 hastanın 12 sinde splenomegali boyutunun 18'den 13 cm ye düştüğü, hairy cell hücrelerinin kemik infiltrasyonlarının 0.38 den 0.25 ye düştüğü gözlenmiştir. 21 hastada saptanan flu-like sindromun yalnızca birinde myelotoksite oluştuğu haberler arasındadır (26).

Kronik Myelositik Lökemi:

Kronik Myelositik Lökemi (KML)'da benign yada kronik faz genellikle asemptomatiktir. Ortalama süresi 36-44 ay kadardır. Bu fazda Philadelphia Kromozomunun (Ph) bulunması karakteristiktir. Blastik faza girdiğinde akut lökemia gelişir, %60 myeloid, %30 lymphoid, %10 erythroid seri olabilen endiferansiye kolonun ortaya çıktığı tespit edilir. Ateş, kilo kaybı, splenomegali, progresif anemi ve trombositopeni gelişir (24).

Benign fazdaki 51 KML'li hasta naturel, parsiyel pürifiye edilmiş alfa İFN ile tedavi edildiler. %70 komplet, %10 parsiyel (lokosit sayısının %50 nin altına düşmesi fakat splenomegalinin devam etmesi) remisyon oluştu. İlikte (Ph) ihtiva eden hücrelerin supresyonu 6 ay sonra başladı. Bu 51 hastanın üç yıllık takibinde native İFN'-ye rağmen 10 hastada blast transformasyonu oluştu. İlginç olan bunların tümü Lymfoid blastlardı. Oysa diğer kemoterapilerde beklenen myeloid transformasyonu. riNF ALFA-20 İLE 5×10^6 U/m² im dozda tedavi edilen (Ph) + 17 hastanın 12 sin-

de komplet hematolojik remisyon oluştu. 2 sinde PR oldu ve üçünde başarısız kaldı (16,24).

KML'de İFN'ye sensitivitede rol oynayan iki mekanizma vardır. İFN reseptörlerinin sayısı ve İFN'lerin anti tümoral etkilerinin ortaya çıkartan 2.5 A-sentetaz aktivitesi (24,25). Benign fazdaki KML de T-lenfositlerinden sentez-lenen İFN nin hayli aktif olduğu bildirilmektedir (24,25). Tümör nekroz faktörlerle birlikte gamma İFN sinerjik etki göstermektedir (24,37). Ph + KML de C-abl onkojeni 22. kromozonda bulunur ve anormal proteinlerin oluşumunu sağlar. İFN bu onkogeni etkileyerek tümör hücrelerini selektif olarak supresse eder (25).

Araştırmalar KML de sitotoksikler ile indüksiyon tedavisinden sonra İFN α 'nın tedaviye eklenmesi (Ph) kromozomunun süpresyonunu 8. haftadan 22-42 + aya kadar uzattığı, 32 haftada ise, 3 yıllık yaşam süresinin %84 olduğu ileri sürülmüştür (10,11).

Multiple Myeloma'da;

Queseda ve ark (16) 1986'da rİFN- α ile tedavi olan 14 hastanın 7 sinde (%50) komplet yada parsiyel cevap elde edildiğini haber verdiler. Önceden tedavi görenlerde bu oran %15 olarak kaldı. rİFN ile tedavi gören hastalarda, nonparaprotein serum IgA seviyesi olan 6 hastanın 6'sı, sub-normal IgG seviyesi olan 9 hastanın 7'si, IgG'si olan 4 hastanın 4'ünün normale döndüğü haber verildi (16,27). önceden tedavi görmemiş multiple myelomalı hastalarda 12×10^6 u/m² dozu yeterli olabilmektedir. Refrakter MM'li hastalarda alfa-21FN nin belirgin aktivitesinin olduğu yazılmıştır (16,27). Standart oral dozda melphalan ve prednizon ile kombine edilen alfa-2İFN beklenmeyen toksik etkiler ortaya çıkmadan iyi tolere edilmiştir. Çıkan yan etkilerin daha çok flulike semptomlar ve dozda ilişkili myelosupresyon olduğu anlaşıldığı ve cevabın melphalan ve prednizone ile tek başına alınandan daha çok olduğu belirtildi (16,27).

Multiple myeloma'lı hastalarda İFN ve standart kemoterapi ajanları kombinasyonunu hem indüksiyon tedavisinde hem de sonraki idame tedavisinde önemli aktiviteye sahip olduğu yazılmıştır. İFN-A, 2 mu/m² haftada 3 kez verildiğinde melphalan/prednizon (mp) tedavisine, dozunda azaltma yapmaksızın ilave edilebilir. İsveçte myelom grubu tarafından yapılan Faz III çalışmada MP-İFN ile objektif cevabın mp ye göre arttığı gözlenmiştir (%82 ye %52) (10,28). Benzer çalışma Arjantin'deki faz III çalışmasında kanıtlanmıştır (0). İFN ve (VMCP) kemoterapisi ile kombinasyona cevabın sınırdan olduğu anlaşılmıştır (%10,20).

Non Hodgkin Lenfoma'larda;

Non Hodgkin lenfomalr için interferona cevabı %35 civarında olduğu bildirilmiş, düşük grade'li hastalarda ise bu oranın %54 olduğu bildirilmiştir (29,30,36).

Uzun süreli tedavilerde tümör cevabı iki ay içinde ortaya çıkmaktadır. Ana komplet remisyon için daha uzun bir süre gerekebilmektedir (6-12 ay). Doz arttı zaman

cevabın artıp artmadığı açık değildir (29,30). Ulusal kanser enstitüsünün çalışmasında lenfoproliferatif hastalıklar için faz II İFN çalışması yapıldı. Çalışmada rIFN alfa-2a 50×10^6 u/m² im haftada 3 kez kullanıldı. Haftada 3 kez kullanıldı. Üç ay sonra komplet cevap düşük gradeli nonhodgkin lenfmalar için %16, yüksek gradeli hastalarda %0, kütanöz T-cell lenfomalar için %10, kronik lenfositik lökemiler için 0 olduğu tespit edildi. (1,29). Kronik lenfositik leukemialı hastalar parsiyel pürifiye İFN alfaya karşı zayıf cevap verdiler (Non responsif) (1,13,34,35).

Randomize gaz III çalışmada İFN ile düşük gradeli non-hodgkin lenfoman tedavisinde cyclophosphamide, vinblastin ve prednizon ile indüksiyon tedavisinden sonra idame tedavisinde İFN'nin rolü henüz araştırılmaktadır (10).

TARTIŞMA

Tüm çalışmalarda tek başına interferonlar ile en iyi cevabın hairy cell lökemiada alındığı anlaşılmıştır.

Lenfoma, hodgkin hastalığı ve akut lökemiler gibi yaygın neoplasmlarda yaygın neoplasmlarda kombinasyon kemoterapisinin tedavi edici rolleri yazılmıştır. Biyolojik cevap düzenleyicileri (biological response modifiers) denilen biyolojik ajanlar ile kemoterapi ajanları kombinasyonlarının, onkologların önüne problemler çıkarıldığı bilinmektedir. bu ajanlar ile standart kombinasyon rejimlerinin geliştirilmesini engelleyen faktörler;

- Etkilerin iyi anlaşılmamış olması
- Kendilerinin sitotoksik aktivitelerinin zayıf ya da hiç olmaması
- Toksisitelerinin çokluğu
- Etkin doz sınırlarının genişliği
- Son olarak optimal terapatik etki maximum tolere edilebilir dozun korelasyonunun iyi olmaması sayılabilir (10,31).

İnterferon kullanımında kimi zaman çok ciddi yan etkiler olabileceği bildirilmiştir. Bu yüzden tedavide alınacak cevap ile ortaya çıkabilecek yan etkileri iyi değerlendirmek gerekir. Flu-like semptomlar en sıktır. Dozla ilişkilidir ve reversibldir. Taşikardi, sommolans, asemptomatik transaminaz yüksekliği, granülositopeni (%18-20), bulantı (%10-20), ciddi halsizlik ve kilo kaybı (ağırlıklarının %10-20 sini kaybetmektedirler) ateş, hipotansiyon, allerjik döküntüler %22 bronkospazm, aritmi, anafaksi, letarji (34). Yüksek dozda bile BUN kreatinin seviyelerinde belirgin değişiklik olmamıştır (2,4).

Aynı zamanda antibody formasyonu ile etkinlikleri azalabilmektedir. Daha az immünolojik potansiyelleri olan İFN α 2B, İFN α 2a da serum nötralizan faktörlerin 3/15, 1/13, 2/12, vakalarda tespit edildiği çalışmalarda gösterilmiştir (8, 30, 39, 40).

KAYNAKLAR

1. Borden CE: Progress toward therapeutic application of interferons. *Cancer* 54:2770-2776.
2. Silver KBH, Salinas AF, Kongs S: 1. Interferon congresses, 2. Cancer-treatment-congresses, Toronto. Role of interferons in immune regulation. Published by mes medical education services (Canada) inc a medicine group 1986, p. 1-7
3. Stevenson HR: Biotechnology and the development of interferon. 14th International cancer congress. Budapest 22-27, August, 1986.
4. Spiegel JR: Alpha interferon dosage, toxicity and antibody formation. 1. interferon-Congresses. g. Cancer-treatment-congresses. Toronto, Canada p:17, 1986.
5. Border S, Bunn PA, Jaffe ES, et al. T-cell lympho proliferative syndrome associated with human T-cell leukemia lymphoma virus. *Ann Intern Med.* 100: 543-57.
6. Salmon ES, Hamburger WA, Soehnen B, et al. Quantitation of differential sensitivity of human-tumor stem cells to anticancer drugs. *N Engl J Med* 298:24, 1321-1327, 1978.
7. Waldmann TA, Korsmayer SJ, Bakhshi A, et al: Molecular genetic analysis of human lymphoid neoplasms. Immunoglobulin genes and the c-myc oncogene. *Ann Intern Med* 102: 497-510, 1985.
8. Freidman MR. Growth factors and oncogenes. I. interferon Congresses. 2. cancer-treatment-congresses. i. Silver Hulbert Keyes belfort. 1986.
9. Fresa KL, Murasko DM: Role of natural killer cells in the mechanism of the antitumor effect of interferon on moloney sarcoma virus, transformed cells. *Cancer Res* 1986; 46: 81-8.
10. Wadler S, Schwartz LE: Antineoplastic activity of the combination of interferon and cytotoxic agents against experimental and human malignencies. A review. *Cancer Res* 50, June 15, 3473-3486, 1990.
11. Slater LM, Wetzel MW, Cesario T: Combined interferon-antimetabolite therapy of murine L1210 leukemia. *Cancer (Phila)* 48: 5-9, 1981.
12. Balkwill FR and Moodie EM: Positive interactions between human interferon and cyclophosphamide or adriamycin in a human tumor model system *Cancer Res*, 44: 904-908, 1984.
13. Foon AK: Interferon therapy lymphoproliferative disorders. *Seminars in Hematology*, Vol 23(3) 10-13, 1986.
14. Golomp HM, Catovsky D, Golde DW: Hairy cell leukemia. *Ann Intern Med* 99, 485-6, 1983.
15. Queseda JR, Reuben J, Mannig JT, et al: Alpha interferon for induction of remission in hairy cell leukemia. *N Engl J Med.* 310: 15-18, 1984.
16. Quaseda RJ, Gutterman UJ. Alpha interferons in B-cell neoplasm *Br J Hematology* 64, 639-46, 1986.
17. Rosenblatt JD, Golde DW, Wachsmann WL, et al: A second isolate of HTLV-11 associated with atypical hairy cell leukemia. *N Engl J Med* 315: 372-77, 1986.
18. Glaspy AJ, Jacobs DA, Golde WD: Evolving therapy of hairy cell leukemia. *Cancer* 59: 652-657, 1987.
19. Vannorman AS; Nagorney DM; Martin JK, et al: Splenectomy for hairy cell leukemia. 57: 644-8, 1986.
20. Golomp HM, Vardiman JW: Response to splenectomy in 65 patients with hairy cell leukemia. *Blood* 61:349-352, 1983.
21. Degos L: Alpha-interferon in hairy cell leukemia: 14th International Cancer Congress, Budapest. 22-27, August. 1986.
22. Queseda JR, Keating MJ, Libshitz HI, et al: Bone Involvement in hairy cell leukemia. *Am J Med* 74: 228-231, 1983.
23. Sakson A, Stevens RH, Golde DW: T.Lenfosit variant of hairy cell leukemia. *Ann Intern Med* 88: 323-326, 1978.
24. Talpaz M, McCredie KB, Rosenblum MG, et al: chronic myelogenous leukemia. *Blood.* 62: 689-992, 1986.

25. Talpaz M, Kantarjian H, McCredie K, et al: Therapy of Chronic myelogenous leukemia. *Cancer* 59: 644-667, 1987.
26. Gastl G, Aulitzky W, Tilg H, et al: Minimal interferon-alpha doses for hairy cell leukemia. *Cancer* 59: 602, 1987.
27. Mellsted H, Bjorkholm M, Johansson B: Interferon therapy in myelomatosis *Lancet* 1: 245-8, 1979.
28. Thompson JA, Fefer A: Interferon in the treatment of hairy cell leukemia. *Cancer* 59: 605, 1987.
29. Gale RP, Foon KA: Chronic lymphocytic leukemia *Ann. intern Med* 102: 596-602, 1986.
30. Merigen TC, Sikora K, Breeden JH, et al: Preliminary observations on the effect of human leukocyte interferon on non-hodgkin lymphoma. *N Engl J Med.* 299: 1449-1453, 1978.
31. Talpaz M, Kantarjian UM, McCredie KB, et al: Clinical investigation of human alpha interferon in chronic myelogenous leukemia. *Blood*:69: 1280-8, 1987.
32. Brouty-Bayle D, Cheng EY, Chen BL: Association of phenotypic reversion of transformed cells induced by interferon with morphological and biochemical changes in the cytoskeleton. *Cancer Res* 41: 4174-6, 1981.
33. Foon KA, Sherwin SA, Abrams PG, et al. Treatment of advanced non-hodgkin lymphoma with recombinant leukocyte A interferon. *N Engl J Med.* 311: 1148-1152, 1984.
34. Bunn PA, Foon KA, Ihde DC, et al. Recombinant leukocyte A interferon An active agent in advanced cutaneous T-cell lymphoma. *Ann Int Med* 109: 484-487, 1984.
35. Bunn AP: Recombinant alfa-2 a is an active agent in advanced cutaneous T-cell lymphomas. 14th international cancer congress. Budapest. 22-27, August, 1986.
36. Steis GR, Foon AK, Longo LD: Current and future uses of recombinant interferon alpha in the treatment of low-grade non-hodgkin lymphoma. *Cancer* 59: 658-663, 1987.
37. Alimena G, Morra Em, Lazzarino M, et al: Interferon alpha-2b as therapy for Ph'-positive chronic myelogenous leukemia: a study of 82 patients treated with intermittent or daily administration. *Blood* 72:642-7, 1988.
38. Dinarello CA and Mier JW: Lymphokines. *N Engl J Med,* 317: 940-945, 1987.
39. Trown PW, Kramer MJ, Dennin RA, et al: Antibodies to human leukocyte interferon. In cancer patients *lancet* 1: 81-4, 1983.
40. Spiegel RJ, Spicehandler JR, Jacobss, et al: Low incidence of serum neutralizing factors in patients receiving recombinant alfa-2b interferon *Am J Med* 80: 223-8, 1986.
41. Thompson JA, Kidd P, Rubin E, et al: Very low dose alpha 2b interferon for the treatment of hairy cell leukemia. *Blood* 73: 1440, 1989.